

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
25. April 2002 (25.04.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/32865 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 211/58,
A61K 31/4468, A61P 9/02

Rhein (DE). SPECK, Georg [DE/DE]; In der Bitz 10,
55218 Ingelheim am Rhein (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/11906

(22) Internationales Anmeldedatum:
16. Oktober 2001 (16.10.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 51 320.4 17. Oktober 2000 (17.10.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
[DE/DE]; 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,
YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): DOLLINGER, Horst
[DE/DE]; Kiefernstrasse 30 c, 55218 Ingelheim am Rhein
(DE). ESSER, Franz [DE/DE]; Posener Str. 30, 55218
Ingelheim am Rhein (DE). JUNG, Birgit [DE/DE];
Mühlstr. 23, 55270 Schwabenheim (DE). SCHROMM,
Kurt [DE/DE]; In der Dörrwiese 35, 55218 Ingelheim am

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: NOVEL NEUROKININ ANTAGONISTS, METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAID COMPOUNDS

(54) Bezeichnung: PIPERIDINSUBSTITUIERTE ARYLGLYCINAMIDE ALS NEUROKININANTAGONISTEN,
VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE PHARMAZEUTISCHE
ZUSAMMENSETZUNGEN

(57) Abstract: The invention relates to novel compounds of formula (I) or the pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R¹ represents 3-hydroxypropyl, 1,3-dihydroxyprop-2-yl or C₃-C₆ cycloalkylmethyl, and R², R³, R⁴ and Ar have the designations cited in the description. The invention also relates to the production and use of said compounds. The inventive novel compounds are valuable neurokinin (tachykinin) antagonists.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft neue Verbindungen der Formel (I), oder deren pharmazeutisch annehmbare Salze, worin R¹ 3-Hydroxypropyl, 1,3-Dihydroxyprop-2-yl oder C₃-C₆-Cycloalkylmethyl bedeutet, und R², R³, R⁴ und Ar die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen besitzen, sowie deren Herstellung und Verwendung. Die neuen Verbindungen sind wertvolle Neurokinin (Tachykinin)-Antagonisten mit verlängerter Wirkungsdauer.

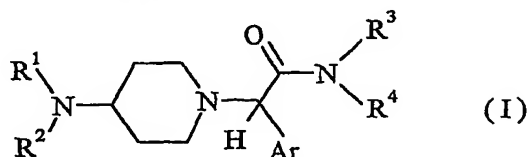


WO 02/32865 A1

PIPERIDINSUBSTITUIERTE ARYLGLYCINAMIDE ALS NEUROKININANTAGONISTEN,
VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE PHARMAZEUTISCHE
ZUSAMMENSETZUNGEN

5

Die Erfindung betrifft neue Verbindungen der Formel I,



worin die Reste Ar, R¹, R², R³ und R⁴ die in den Ansprüchen und in der Beschreibung
genannten Bedeutungen haben, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung als
10 Arzneimittel, und deren pharmazeutisch annehmbare Salze, Verfahren zu ihrer Herstellung
und diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen. Die
Verbindungen sind wertvolle Neurokinin (Tachykinin)-Antagonisten.

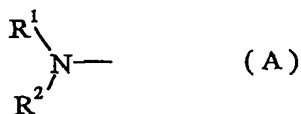
Hintergrund der Erfindung

15 Die Verbindungen der Formel I werden teilweise von der breiten allgemeinen Formel der
internationalen Patentanmeldung WO97/32865 umfasst. Jedoch werden dort keine
Verbindungen offenbart, bei denen der Piperidylrest in 4-Stellung mit einer 3-
Hydroxypropylamino-, Cycloalkylmethylamino- oder 1,3-Dihydroxyprop-2-ylaminogruppe
substituiert ist. Die in dieser internationalen Patentanmeldung beschriebenen Verbindungen
20 sind hochwirksame Neurokinin Antagonisten mit breitem Wirkungsspektrum.
Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, neue Neurokinin Antagonisten mit verlängerter
Wirkungsdauer aufzuzeigen. Diese Aufgabe wurde nun erfindungsgemäß gelöst durch die
Bereitstellung der neuen Verbindungen der Formel I.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Überraschenderweise wurde festgestellt, dass sich die Wirkungsdauer von NK₁ Rezeptor Antagonisten drastisch verlängern lässt, wenn man bei diesen Verbindungen eine Aminogruppe der

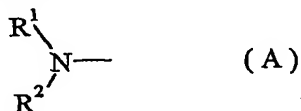
5 Formel A



worin

- R¹ 3-Hydroxypropyl, 1,3-Dihydroxyprop-2-yl oder C₃-C₆-Cycloalkylmethyl bedeutet, und
- 10 R² Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, ω-Hydroxy-C₂-C₄-alkyl, 1,3-Dihydroxyprop-2-yl oder C₃-C₆-Cycloalkylmethyl bedeutet, einführt.

- Die Erfindung betrifft daher die Verwendung eines NK₁ Rezeptor Antagonisten,
- 15 welcher eine Aminogruppe der Formel A aufweist,



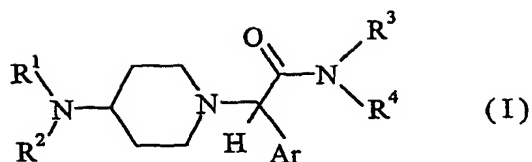
worin

- R¹ 3-Hydroxypropyl, 1,3-Dihydroxyprop-2-yl oder C₃-C₆-Cycloalkylmethyl bedeutet, und
- 20 R² Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, ω-Hydroxy-C₂-C₄-alkyl, 1,3-Dihydroxyprop-2-yl oder C₃-C₆-Cycloalkylmethyl bedeutet, oder deren pharmazeutisch annehmbare Salze, für die Herstellung eines Medikamentes mit verlängerter Wirkungsdauer zur Therapie von und zur Vorbeugung gegenüber Neurokinin-vermittelten Krankheiten.

25

Die Erfindung betrifft weiterhin neue Verbindungen der Formel I

3



oder deren pharmazeutisch annehmbare Salze,

worin

R¹ 3-Hydroxypropyl, 1,3-Dihydroxyprop-2-yl oder C₃-C₆-Cycloalkylmethyl

5 bedeutet,

R² Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, ω-Hydroxy-C₂-C₄-alkyl, 1,3-Dihydroxyprop-2-yl oder C₃-C₆-Cycloalkylmethyl bedeutet,

Ar für unsubstituiertes Phenyl oder 1- bis 5-fach durch Halogen, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Fluoroalkyl, C₁-C₄-Fluoroalkoxy oder -OCH₂O-substituiertes Phenyl steht;

10

R³ für Phenyl-C₁-C₄-alkyl steht, worin die Phenylgruppe durch 1 bis 3 Substituenten substituiert sein kann, worin die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Fluoroalkyl, C₁-C₄-Fluoroalkoxy;

15 und

R⁴ für Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, CH₂COOH, -CH₂C(O)NH₂, -OH oder Phenyl-C₁-C₄-alkyl steht.

Vor- und nachstehend bedeuten die Begriffe "Alkyl" und "Alkoxy wie sie bezüglich der Reste R¹,

20

R², R³, R⁴ bzw. der Substituenten von Ar verwendet werden, geradkettige oder verzweigte, gesättigte Kohlenwasserstoff-Reste mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, insbesondere Methyl, Ethyl, *n*-Propyl, *i*-Propyl, *n*-Butyl, *tert*-Butyl, Methoxy, Ethoxy, *n*-Propoxy oder *i*-Propoxy.

25

Vor- und nachstehend bedeutet der Begriff "Cycloalkyl" wie er bezüglich der Reste R¹, R² und R⁴ verwendet wird, einen Cycloalkylrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, insbesondere Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl.

Vor- und nachstehend bedeuten die Begriffe "Fluoroalkyl" und "Fluoroalkoxy wie sie bezüglich des

30

Restes R³ bzw. der Substituenten von Ar verwendet werden, geradkettige oder verzweigte, mit

Fluor substituierte Kohlenwasserstoff-Reste mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen und bis zu 9 Fluoratomen, vorzugsweise 1 oder 2 Kohlenstoffatomen und bis zu 5 Fluoratomen, insbesondere Trifluorethyl, Pentafluorethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 2-Fluorethyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Pentafluorethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy oder 2-Fluorethoxy.

5

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind wertvolle Neurokinin (Tachykinin)-Antagonisten, die Substanz P-antagonistische Eigenschaften besitzen. Sie sind nützlich zur Behandlung von und zur Vorbeugung gegenüber Neurokinin-vermittelten Krankheiten und besitzen zudem eine langanhaltende Wirkungsdauer.

10

Verbindungen der allgemeinen Formel I können Säuregruppen besitzen, hauptsächlich Carboxylgruppen, und/oder basische Gruppen wie z.B. Aminofunktionen. Verbindungen der allgemeinen Formel I können deshalb als innere Salze, als Salze mit pharmazeutisch verwendbaren anorganischen Säuren wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Sulfonsäure oder organischen Säuren (wie beispielsweise Maleinsäure, Fumarsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Essigsäure) oder als Salze mit pharmazeutisch verwendbaren Basen wie Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxiden oder Carbonaten, Zink- oder Ammoniumhydroxiden oder organischen Aminen wie z.B. Diethylamin, Triethylamin, Triethanolamin u.a. vorliegen.

20

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können als Racemate vorliegen, sie können aber auch als reine Enantiomere, d.h. in (R)- oder (S)-Form gewonnen werden. Bevorzugt sind Verbindungen die als Racemate bzw. als (S)-Form vorliegen.

25

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind wertvolle Neurokinin (Tachykinin)-Antagonisten, die Substanz P-antagonistische Eigenschaften besitzen. Sie sind nützlich zur Behandlung von und zur Vorbeugung gegenüber Neurokinin-vermittelten Krankheiten:

30

Behandlung oder Vorbeugung von entzündlichen und allergischen Erkrankungen der Atemwege, wie Asthma, chronische Bronchitis, hyperreagible Atemwege, Emphysem, Rhinitis, COPD, pulmonale Hypertonie, cystische Fibrose, Husten; der Augen, wie Konjunktivitis und Iritis,

der Haut, wie Dermatitis bei Kontaktekzemen, Neurodermitis, Pruritus, Urtikaria, Psoriasis, Sonnenbrand, Verbrennungen, Insektenstiche, Rosazea, Juckreiz, sensible oder überempfindliche Haut, des Magen-Darm-Traktes, wie Magen- und Duodenalgeschwüre, Colitis Ulcerosa, Morbus Crohn, entzündliche Darmerkrankung, Colon irritabile, M. Hirschsprung, Mobilitätsstörungen; der Gelenke oder Knochen, wie rheumatoide Arthritis, reaktive Arthritis, Arthrose, Osteoporose und Reiter-Syndrom; der Blase, wie Reizblase, Inkontinenz, Harndrang, Urethritis, Kolik und Zystitis, sowie des „restless leg Syndroms“.

Weiterhin zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems, wie Demenz, M. Alzheimer, Schizophrenie, Psychosen, Angstzustände, Alkohol- oder Drogenabhängigkeit, Sexuelle Dysfunktionen, Essstörungen, Depression, Kopfschmerzen (z.B. Migräne oder Spannungskopfschmerzen), Epilepsie; M. Parkinson, Schlaganfall, Behandlung von Herpes zoster sowie postherpetischer Schmerzen, von Tumoren, Kollagenosen, einer Dysfunktion der ableitenden Harnwege, von Hämorrhoiden, von Übelkeit und Erbrechen, ausgelöst z.B. durch Bestrahlung oder Zytostatikatherapie oder Bewegung und Schmerzzuständen aller Art.

Aufgrund ihrer langanhaltenden Wirkung eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen insbesondere zu Behandlung und/oder Prävention von COPD oder von Depressionen, die von Angstzuständen begleitet sind.

Die Erfindung betrifft daher auch die Verwendung der Verbindungen der Formel I als Heilmittel und pharmazeutische Zubereitungen, die diese Verbindungen enthalten. Bevorzugt ist die Anwendung am Menschen. Die Applikation der erfindungsgemäßen Verbindungen kann intravenös, subcutan, intramuskulär, intraperitoneal, intranasal, inhalativ, transdermal, gewünschtenfalls durch Iontophorese oder literaturbekannte Enhancer gefördert, und oral erfolgen.

Zur parenteralen Applikation werden die Verbindungen der Formel I oder deren physiologisch verträglichen Salze, eventuell mit den dafür üblichen Substanzen wie

Lösungsvermittler, Emulgatoren oder weitere Hilfsstoffe in Lösung, Suspension oder Emulsion gebracht. Als Lösungsmittel kommen z.B. in Frage: Wasser, physiologische Kochsalzlösungen oder Alkohole, z.B. Ethanol, Propandiol oder Glycerin, Zuckerlösungen wie Glucose- oder Mannit-Lösungen oder auch eine Mischung aus verschiedenen

5 Lösungsmitteln.

Außerdem können die Verbindungen durch Implantate, z.B. aus Polylactid, Polyglycolid oder Polyhydroxybuttersäure bzw. intranasale Zubereitungen appliziert werden.

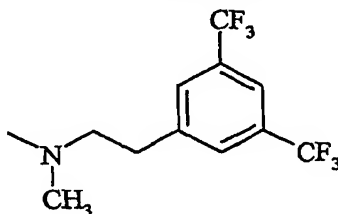
10 Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin R^4 C_1 - C_4 -Alkyl, insbesondere Methyl ist.

Weiterhin bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin Ar unsubstituiertes Phenyl oder 2,3-Methylenedioxyphenyl, insbesondere unsubstituiertes Phenyl ist.

15 Solche Verbindungen der Formel I sind bevorzugt, wobei R^3 für 2-Phenylethyl steht, worin die Phenylgruppe durch 1 bis 3 Substituenten substituiert sein kann, worin die Substituenten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Methyl, Methoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, insbesondere worin R^3 2-(3,5-Bis-trifluormethylphenyl)-ethyl ist.

20

Verbindungen der Formel I sind besonders bevorzugt, worin die Gruppe $-NR^3R^4$



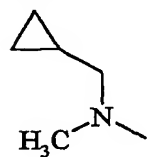
ist.

25 Ein bevorzugter Aspekt der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I, worin R^1 eine Cyclopropylmethylgruppe bedeutet, und R^2 für ein Wasserstoffatom, eine C_1 - C_3 -Alkylgruppe oder eine 3-Hydroxypropylgruppe steht.

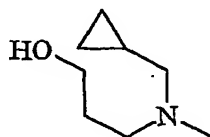
Ein weiterer bevorzugter Aspekt der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I, worin

R¹ eine 3-Hydroxypropyl- oder 1,3-Dihydroxyprop-2-ylgruppe bedeutet, und
R² für ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₃-Alkylgruppe oder eine 2-Hydroxyethylgruppe steht.

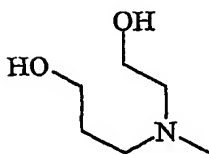
- 5 Besonders bevorzugt sind NK1 Rezeptor Antagonisten, welche eine Aminogruppe ausgewählt ist aus den Formeln A-1 bis A-5 aufweisen



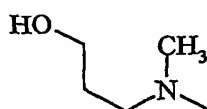
A-1



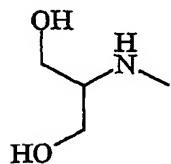
A-2



A-3

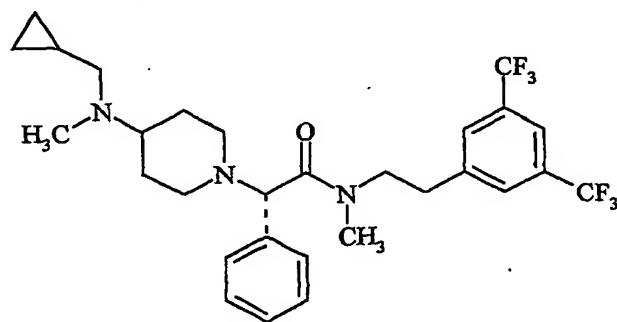


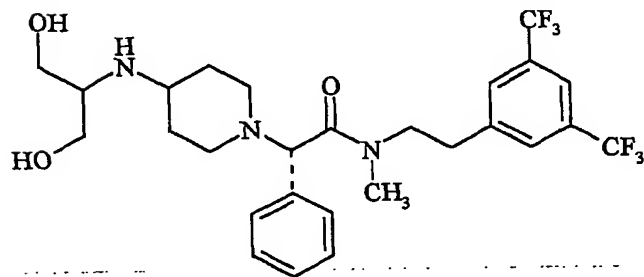
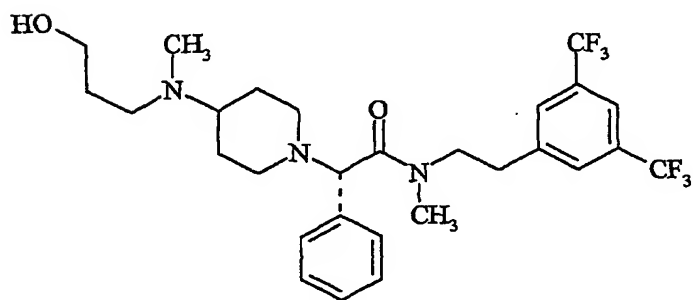
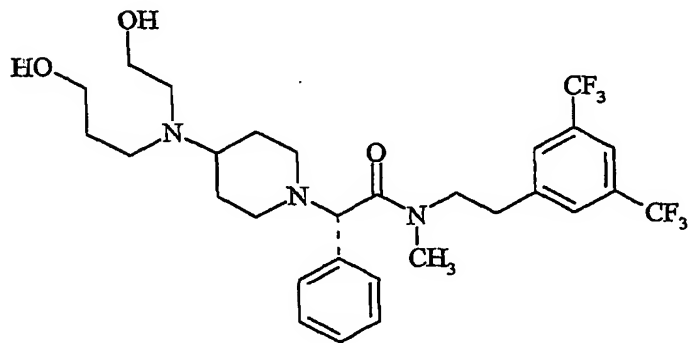
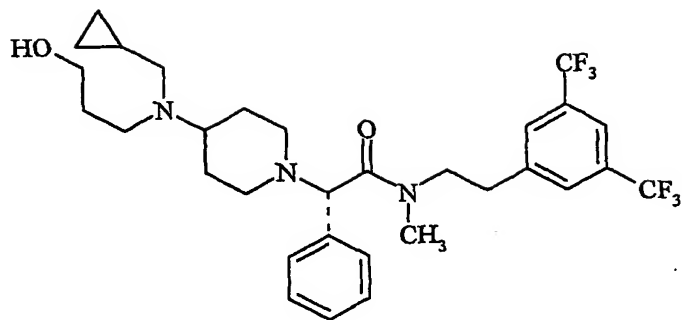
A-4

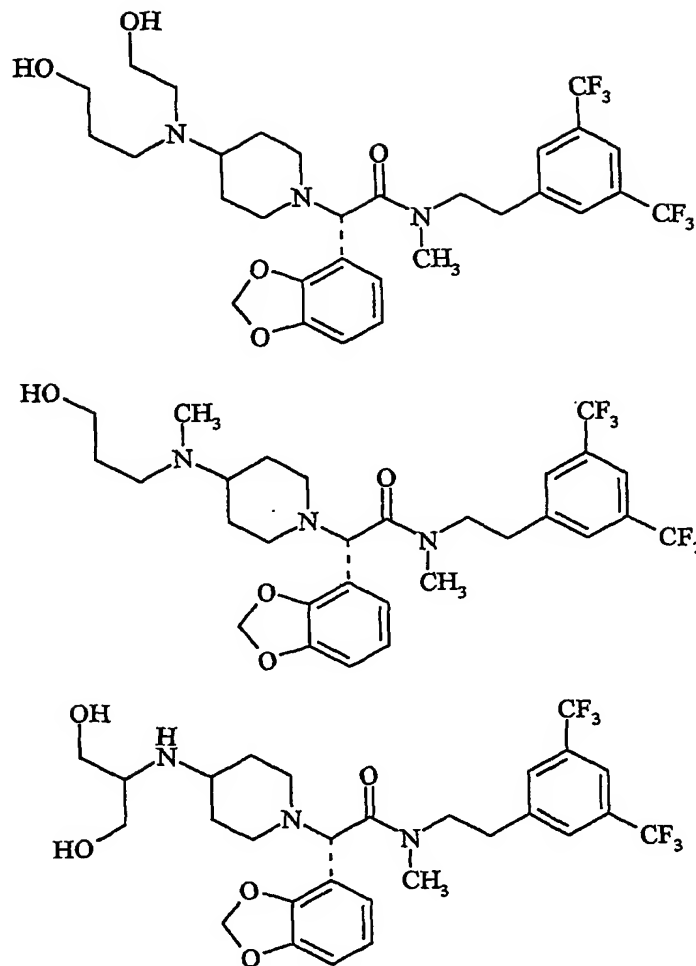


A-5

- 10 Besonders bevorzugt sind folgende Verbindungen:

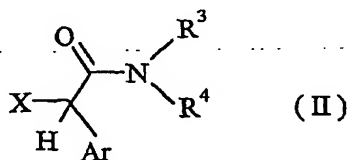




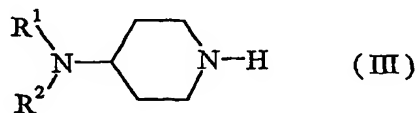


- 5 Die Herstellung der Verbindungen kann auf an sich bekannte Weise erfolgen. Vorteilhafte Methoden sind in den folgenden Schemata dargestellt und beschrieben.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können hergestellt werden, indem man ein Amid der Formel II,



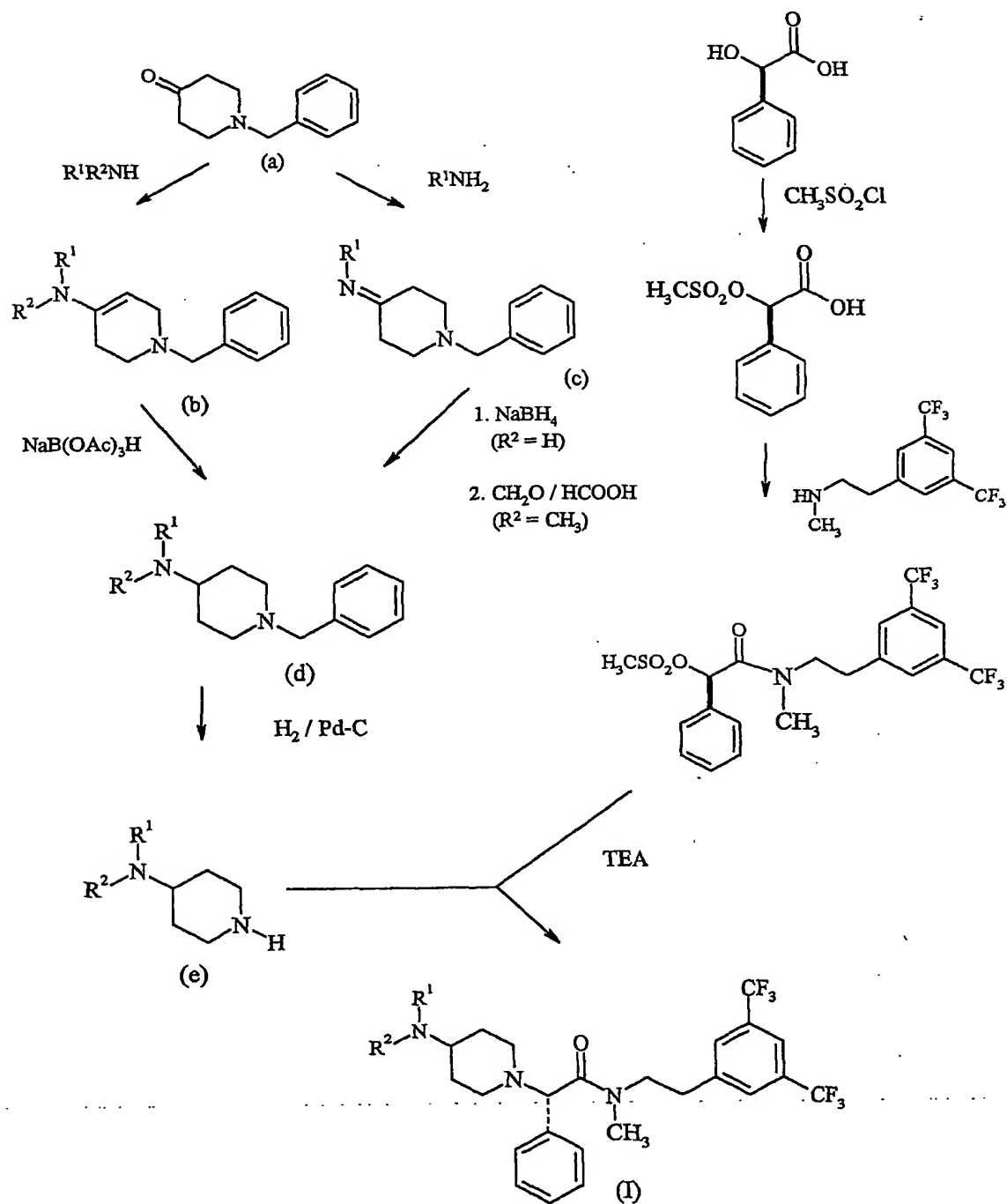
- worin X eine geeignete Abgangsgruppe, vorzugsweise Halogen, Alkylsulfonyloxy, insbesondere Methylsulfonyloxy, oder Arylsulfonyloxy, insbesondere *p*-Tolylsulfonyloxy, bedeutet,
- in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base mit einem Piperidin der
- 5 allgemeinen Formel III



umsetzt.

- Dieses Verfahren wird anhand des folgenden Schemas 1 für Verbindungen dargestellt, in denen Ar Phenyl, R³ Bis-(trifluoromethyl)-phenylethyl und R⁴ Methyl ist. Das Verfahren ist jedoch für alle
- 10 Verbindungen der Formel I analog anwendbar.

- Zunächst wird in 1-Position geschütztes 4-Oxo-piperidin umgesetzt mit einem Amin der Formel R¹R²NH, worin R¹ und R² die für Formel I angegebene Bedeutung aufweisen. Im nächsten Schritt wird die Doppelbindung der Imin- bzw. Enamingruppe mit einem komplexen
- 15 Reduktionsmittel, vorzugsweise einem Alkalialanat oder Alkaliborant, insbesondere Natriumborant oder Natriumtriacetoxiborhydrid reduziert. Alternativ dazu können die Verbindungen (d) ausgehend von den Verbindungen (c) auch im Sinne einer zweiten reduktiven Aminierung durch Umsetzung mit entsprechend substituierten Ketonen oder Aldehyden unter reduktiven Bedingungen erhalten werden, insbesondere kann eine
- 20 Methylgruppe durch reduzierend Alkylierung mit Formaldehyd und Ameisensäure eingeführt werden.



Anschließend erhält man durch Abspaltung der Schutzgruppe mit einem Spaltreagens, vorzugsweise Hydrolyse einer Boc-Gruppe oder Hydrierung einer Benzylgruppe das Piperidinderivat mit einem unsubstituierten Piperidin-N.

- 5 Den Reaktionspartner für dieses Piperazinderivat erhält man wie im Schema 1, rechts dargestellt. (R)-Mandelsäure wird dabei mit Methansulfonsäurehalogenid umgesetzt zur (R)-2-(Methansulfonyloxy)-essigsäure. Diese wird nun mit einem Kupplungsreagens und dem entsprechend substituierten Phenethylamin umgesetzt zum entsprechenden Amid, oder sie wird in das entsprechende Säurehalogenid überführt (z.B. mit $\text{SOCl}_2/\text{SO}_2\text{Cl}_2$) und dann mit
- 10 dem geeignet substituierten Phenethylamin in das entsprechende Amid umgewandelt. Im letzten Schritt wird das so erhaltene Amid umgesetzt mit dem oben beschriebenen Piperidinderivat wobei es unter Substitution von Methansulfonat zur C-N-Knüpfung kommt unter gleichzeitiger Umkehr des Chiralitätszentrums. Die Umsetzung erfolgt in einem inerten Lösungsmittel, vorzugsweise einem polar aprotischen Lösungsmittel wie z.B. DMF,
- 15 Dimethylacetamid, Aceton, Ethylmethylketon oder Acetonitril in Gegenwart einer Base, vorzugsweise einem tertiären Amin, wie z.B. TEA oder N-Methylmorpholin, oder einem Alkalicarbonat oder einem Alkalihydrogencarbonat, wie z.B. Kaliumcarbonat bei Temperaturen zwischen 20°C und 120°C. Die Reaktionszeit liegt zwischen 0,5 h und 48 h.
- 20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen und Zusammensetzungen sollen nun durch die nachfolgenden Beispiele erläutert werden. Dem Fachmann ist bewusst, dass die Beispiele nur zur Veranschaulichung dienen und als nicht limitierend anzusehen sind.

A Synthesebeispiele erfindungsgemäßer Verbindungen

25

Beispiel 1

N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-{4-[(3-hydroxy-propyl)-methyl-amino]-piperidin-1-yl}-N-methyl-2-phenyl-acetamid

- 30 a) 33 g 1-Benzyl-4-piperidon und 15 g 3-Aminopropanol werden in 300 ml Toluol mit einer katalytischen Menge p-Toluolsulfonsäure versetzt und unter Rückfluss am Wasserabscheider gekocht, bis die berechnete Menge Wasser abgeschieden ist. Dann wird das Toluol abdestilliert, der Rückstand wird in 250 ml Alkohol gelöst und auf ca.

5 °C gekühlt. Man versetzt unter Rühren portionsweise mit insgesamt 6,6 g Natriumborhydrid und rührt 30 Stunden bei Raumtemperatur. Man versetzt mit 50 ml Aceton, rührt ca. eine halbe Stunde weiter und entfernt anschließend die Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird mit 100 ml Wasser versetzt und zweimal mit 150 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet. Man filtriert, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum, nimmt den Rückstand in 80 ml Alkohol auf, versetzt mit 40 ml 32%iger Salzsäure, verdünnt mit Aceton und rührt für ca. eine Stunde. Die dann ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und getrocknet. Man erhält 1-Benzyl-4-(3-hydroxypropylamino)-piperidin als Dihydrochlorid.

b) Aus 47,4 g 1-Benzyl-4-(3-hydroxypropylamino)-piperidin-dihydrochlorid wird die Base freigesetzt, mit 63 ml 85%iger Ameisensäure und 22 ml 37%iger Formaldehydlösung versetzt und für zwei Stunden bei ca. 90 – 100 °C gerührt. Man lässt abkühlen, gibt 37 ml Ameisensäure und 11 ml Formaldehydlösung zu und rührt eine weitere Stunde bei ca. 100 – 110 °C. Man lässt abkühlen, versetzt mit 150 ml Methanol, stellt mit ca. 270 ml 32%iger Natronlauge unter Kühlen alkalisch und rührt noch ca. 30 Minuten bei 40 – 50 °C weiter und destilliert dann das Methanol ab. Der Rückstand wird mit zweimal 100 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt, die vereinigten Methylenchloridphasen werden getrocknet, filtriert und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird in 80 ml Ethanol aufgenommen, mit 34 ml 32%iger Salzsäure angesäuert, mit 100 ml Aceton versetzt und gerührt. Sobald Kristalle ausgefallen sind wird nochmals mit Aceton versetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Aceton gewaschen und getrocknet. Man erhält 42,8 g 1-Benzyl-4-[(3-hydroxypropyl)-methylamino]-piperidin-dihydrochlorid als Feststoff.

c) 42,8 g 1-Benzyl-4-[(3-hydroxypropyl)-methylamino]-piperidin-dihydrochlorid werden in 450 ml Methanol gelöst, mit 5 g 5%iger Palladium-Köhle versetzt und bei ca. 50 °C mit Wasserstoff unter 4 – 5 bar hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab, destilliert das Methanol ab und verrührt den Rückstand in Aceton. Man gibt Ether zu, lässt ca. zwei Stunden stehen und saugt dann die Kristalle ab. Man erhält 28,7 g 4-[(3-hydroxypropyl)-methylamino]-piperidin-dihydrochlorid als Feststoff.

- d) 9 g 4-[-(3-hydroxypropyl)-methylamino]-piperidin-dihydrochlorid werden zusammen mit 14,5 g N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-methansulfonyloxy-N-methyl-2-phenyl-acetamid (hergestellt analog wie in WO 99/62893 beschrieben) in 125 ml DMF gelöst, mit 20,5 g Kaliumcarbonat versetzt und ca. vier Stunden bei 80 – 90 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird auf Eis gegossen, zweimal mit 150 ml Ethylacetat ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man filtriert vom Trockenmittel ab, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und chromatographiert den Rückstand mit Methylenchlorid / Methanol / konz. Ammoniaklösung 95:5:0,5 über Kieselgel. Die im DC einheitlichen Fraktionen werden vereinigt und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand von 9,5 g wird in Methanol aufgenommen und mit 3,4 g Fumarsäure versetzt. Dann wird das Methanol bis auf einen geringen Rest abdestilliert, Aceton zugegeben und ca. 30 Minuten gerührt. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt, mit Aceton und Ether gewaschen und getrocknet. Man erhält 9 g N-2- N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-{4-[(3-hydroxy-propyl)-methyl-amino]-piperidin-1-yl}-N-methyl-2-phenyl-acetamid als farbloses Sesquifumarat, Fp 139 – 144 °C.
- ¹H-NMR (250 MHz, CD₃OD) δ = 7,85 - 7,26 (8H, m); 6,71 (3H, s); 4,50; 4,49 (1H, 2s); 3,67 (2H, t, J = 6,0 Hz); 3,89 - 3,09 (7H, m); 3,21; 3,00 (4H, m); 2,69; 2,94 (3H,); 2,77 (3H, s); 2,49 - 1,63 (6H, m); Die meisten Signale aufgrund Amidrotation aufgespalten.

Analog erhält man ausgehend von (R)-N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-methansulfonyloxy-N-methyl-2-phenyl-acetamid (hergestellt aus D-(-)-Mandelsäure) (S)-N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-{4-[(3-hydroxy-propyl)-methyl-amino]-piperidin-1-yl}-N-methyl-2-phenyl-acetamid.

30 Beispiel 2

N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenylacetamid

- a) 2,75 g 2-Aminopropan-1,3-diol und 5.9 g 1-Benzyl-4-piperidon werden in 60 ml Methylenchlorid gelöst und unter Eiskühlung portionsweise mit insgesamt 9,9 g Natriumtriacetoxyborhydrid versetzt. Man lässt über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Es werden 60 ml Methylenchlorid und etwas Wasser zugegeben, dann
5 versetzt man unter Eiskühlung mit konz. Salzsäure bis zur sauren Reaktion. Es wird unter Kühlung für ca. 15 min. weiter gerührt und dann mit 4 N Natronlauge deutlich alkalisch gestellt. Die wässrige Phase wird abgetrennt, die organische Phase mit sehr wenig Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 8 g Substanz, die mit
10 Methylenchlorid / Methanol 8:2 über 150 g Kieselgel chromatographiert werden. Die im DC einheitlichen Fraktionen werden vereinigt und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 7,3 g 1-Benzyl-4-(1,3-dihydroxyprop-2-ylamino)-piperidin.
- b) 34,5 g 1-Benzyl-4-(1,3-dihydroxyprop-2-ylamino)-piperidin werden in 400 ml Methanol gelöst, mit 3,4 g Palladium-Kohle 20%ig versetzt und mit Wasserstoff bei 24 - 28 °C unter 2,2 bar hydriert. Anschließend wird vom Katalysator abfiltriert und das Lösungs-mittel im Vakuum entfernt. Man erhält 22,7 g 4-(1,3-Dihydroxyprop-2-ylamino)-piperidin als Öl, welches ohne weitere Reinigung für
20 die nächste Umsetzung eingesetzt wird.
- c) 9 g 4-(1,3-Dihydroxyprop-2-ylamino)-piperidin werden mit 22,7 g N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-methansulfonyloxy-N-methyl-2-phenyl-acetamid in 110 ml DMF mit 7,2 ml Triethylamin als Base analog wie für Beispiel
25 1 umgesetzt, Reaktionszeit 5 h bei 60 - 70 °C. Das Rohprodukt wird über Kieselgel mit Methylenchlorid / Methanol 9:1 chromatographiert. Die im DC einheitlichen Fraktionen werden vereinigt. Der ölige Rückstand wird in Ethylacetat und wenig Wasser aufgenommen, die Wasserphase wird mit konz. Natronlauge
30 alkalisch gestellt. Man trennt die wässrige Phase ab, die organische Phase wird getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird in Aceton mit Methansulfonsäure zur Kristallisation gebracht. Man erhält 11 g N-2-(3,5- N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-(2-hydroxy-1-

hydroxymethyl-ethylamino)-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenylacetamid als farbloses Methansulfonat.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CD_3OD) δ = 7,95 – 7,31 (8H, m); 4,37; 4,31 (^1H , 2s); 3,77 (5H, m); 3,28 (1H, m); 3,05; 3,01 (4H, m); 2,74 (3H, s); 3,45 – 2,08 (4H, m); 2,07 – 1,52 (4H, m). Die meisten Signale aufgrund Amidrotation aufgespalten.

Analog erhält man ausgehend von (R)-N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-methansulfonyloxy-N-methyl-2-phenyl-acetamid (hergestellt aus D-(-)-Mandelsäure) (S)-N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenylacetamid.

Beispiel 3

N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-(cyclopropylmethyl-methyl-amino)-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenyl-acetamid

a) 19 g 1-Benzyl-4-piperidon werden in 150 ml Wasser mit 10 g Raney-Nickel (methanolfeucht, wird mit wenig Methanol eingespült) und 40 g Methylamin versetzt und acht Stunden bei Raumtemperatur unter 5 bar Wasserstoff hydriert. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert, Methanol und überschüssiges Methylamin werden im Vakuum entfernt. Man extrahiert mit Ethylacetat, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, filtriert und engt im Vakuum ein. Man erhält 19,2 g eines gelben Öls, welches ohne weitere Reinigung für die nächste Umsetzung eingesetzt wird.

b) 18,9 g 1-Benzyl-4-methylaminopiperidin als nach a) hergestelltes Öl werden in 250ml Methanol aufgenommen, mit 8,3 g Cyclopropancarboxaldehyd und 11,3 g Natriumcyanborhydrid versetzt. Man rührt 5 Stunden bei 40-50°C, anschließend noch ca. 16 Stunden bei Raumtemperatur. Dann wird mit 2 N Salzsäure angesäuert, im Vakuum zur Trockene eingeeengt und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Man wäscht mit Ether, stellt mit konzentrierter Natronlauge alkalisch und extrahiert mit Ether / Ethylacetat. Der organische Extrakt wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum von den Lösemitteln befreit. Man erhält 22,7 g 1-Benzyl-4-(cyclopropylmethyl-methyl-amino)-piperidin als gelbliches Öl.

c) 21,5 g des nach b) hergestellten Öls werden in 230 ml Methanol aufgenommen, mit 2,5 g 10%-iger Palladium-Kohle versetzt und bei 60 °C unter 5 bar Wasserstoff hydriert. Nach 3,5 Stunden wird der Katalysator erneuert und es wird weitere fünf Stunden bei 80 °C unter 5 bar Wasserstoff hydriert. Dann wird der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Aus dem Rückstand wird mit ethanolischer Salzsäure 4-(Cyclopropylmethyl-methyl-amino)-piperidin als Dihydrochlorid gefällt. Man wäscht mit Ether, trocknet im Vakuum und erhält 12,5 g farblose Kristalle.

d) 11,9 g 4-(Cyclopropylmethyl-methyl-amino)-piperidin-dihydrochlorid werden in 400 ml Aceton aufgenommen und mit 21,7 g N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-methansulfonyloxy-N-methyl-2-phenyl-acetamid und 21 ml Triethylamin versetzt. Man kocht 16 Stunden unter Rückfluss, entfernt anschließend das Lösungsmittel im Vakuum und nimmt den Rückstand in 10%-iger Natriumhydrogencarbonatlösung auf. Man extrahiert mit Ether, die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird mit Ethylacetat/Methanol/konz. Ammoniaklösung 70:30:1 über Kieselgel filtriert, im Vakuum von den Lösungsmitteln befreit und in Methanol mit Fumarsäure zur Kristallisation gebracht. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Methanol gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält 9,3 g N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-(cyclopropylmethyl-methyl-amino)-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenyl-acetamid als Sesquifumarat.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ = 7,71 – 7,14 (8H, m); 4,14 (1H, s); 3,81 – 2,46 (11H, m); 2,90; 2,82 (3H, 2s); 2,36 (3H, s); 2,23 – 1,48 (4H, m); 0,82 (1H, m); 0,48; 0,07 (4H, 2m). Die meisten Signale aufgrund Amidrotation aufgespalten.

Analog erhält man ausgehend von (R)-N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-methansulfonyloxy-N-methyl-2-phenyl-acetamid (hergestellt aus D-(-)-Mandelsäure) (S)-N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-(cyclopropylmethyl-methyl-amino)-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenyl-acetamid.

Beispiel 4

(S)-N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-{4-[(2-hydroxy-ethyl)-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin-1-yl}-N-methyl-2-phenyl-acetamid

- 5 a) 6 g 2-Hydroxyethyl-3-hydroxypropylamin und 18,9 g 1-Benzyl-4-piperidon werden in 250 ml Methylenchlorid aufgenommen und bei 0 °C mit 21,2 g Natriumtriacetoxymborhydrid versetzt. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur, säuert dann mit 2 N Salzsäure an und stellt dann mit konzentrierter Natronlauge alkalisch. Man extrahiert mit Methylenchlorid, trocknet den Extrakt über
- 10 Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird mit Ethylacetat / Methanol / konz. Amoniaklösung 20:80:1 über Kieselgel chromatographiert. Die im DC einheitlichen Fraktionen werden vereinigt und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 2,3 g 1-Benzyl-4-[(2-hydroxy-ethyl)-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin als Öl.
- 15 b) 13,3 g 1-Benzyl-4-[(2-hydroxy-ethyl)-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin werden in 150 ml Methanol mit 1,5 g 10%-iger Palladium-Kohle versetzt und bei Raumtemperatur 18 Stunden unter 5 bar Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wird dabei nach jeweils 8 und 15 Stunden erneuert. Dann wird vom Katalysator abfiltriert
- 20 und das Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 4-[(2-Hydroxy-ethyl)-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin als Öl, welches ohne weitere Reinigung für die nächste Umsetzung eingesetzt wird.
- c) 6,4 g des nach b) hergestellten Öls von 4-[(2-Hydroxy-ethyl)-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin werden in 300 ml Aceton aufgenommen, mit 13,8 g (R)-N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-methansulfonyloxy-N-methyl-2-phenyl-acetamid und 33 ml Triethylamin versetzt und 6 Stunden unter Rückfluss gekocht. Man kühlt ab, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum, verrührt den Rückstand in 10%iger
- 25 Natriumhydrogencarbonatlösung und extrahiert mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel wird im
- 30 Vakuum entfernt und der Rückstand wird mit Ethylacetat / Methanol / konz. Amoniaklösung 20:80:1 über Kieselgel chromatographiert. Die im DC einheitlichen Fraktionen werden vereinigt und im Vakuum von den Lösungsmitteln befreit. Man

erhält 8,4 g (S)-N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-{4-[(2-hydroxy-ethyl)-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin-1-yl}-N-methyl-2-phenyl-acetamid als gelbbraunes Öl; $[\alpha]_D^{20} = +29,6^\circ$.

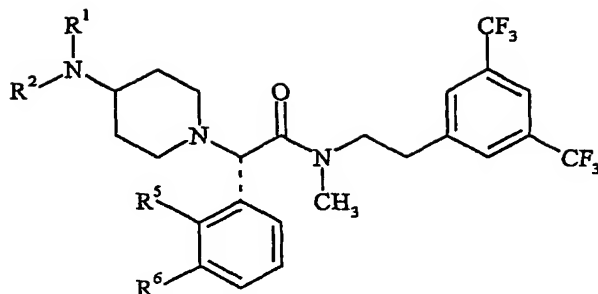
¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ = 7,78 – 7,24 (8H, m); 4,24 (1H, s); 3,78 (2H, m); 3,61 (2H, m); 3,64 (1H, m); 2,98; 2,87 (3H, 2s); 2,93 (4H, m); 2,74; 2,65 (4H, 2m); 2,88 – 1,77 (4H, m); 1,67 (2H, m); 1,76 – 1,45 (4H, m). Die meisten Signale aufgrund Amidrotation aufgespalten.

10 Beispiel 5

(S)-N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-{4-[cyclopropylmethyl-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin-1-yl}-N-methyl-2-phenyl-acetamid

- a) 16,5 g 3-Aminopropanol und 41,7 g 1-Benzyl-4-piperidon werden in 350 ml Methylenchlorid gelöst und bei ca. 10 °C langsam mit 56 g Natriumtriacetoxaborhydrid versetzt. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur, säuert dann unter Kühlung mit verdünnter Salzsäure an und stellt anschließend mit konz. Natronlauge alkalisch. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase wird noch einmal mit 150 ml Methylenchlorid gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 32 g 1-Benzyl-4-(3-hydroxy-propylamino)-piperidin als gelbes Öls, welches ohne weitere Reinigung im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt wird.
- b) 13,4 g 1-Benzyl-4-(3-hydroxy-propylamino)-piperidin aus der vorigen Umsetzung werden zusammen mit 3,8 g Cyclopropancarboxaldehyd in 250 ml Methanol gelöst und bei 0 °C mit 5,1 g Natriumcyanborhydrid versetzt. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur, stellt dann mit verdünnter Salzsäure unter Kühlung sauer und engt im Vakuum ein. Anschließend stellt man mit konz. Natronlauge alkalisch und extrahiert dreimal mit je 40 ml Methylenchlorid. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird mit Ethylacetat / Methanol / konz. Ammoniaklösung 20:80:1 über Kieselgel filtriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels erhält man 10,2 g 1-Benzyl-4-[cyclopropylmethyl-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin als gelbes Öl.

- c) 10,2 g 1-Benzyl-4-[cyclopropylmethyl-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin werden in 100 ml Methanol mit 2 g Palladium-Kohle 20 %ig versetzt und bei 60 °C 4 h unter 5 bar Wasserstoff hydriert. Man trennt den Katalysator ab, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und erhält 7,3 g 4-[Cyclopropylmethyl-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin als gelbes Öl.
- d) 4,7 g 4-[Cyclopropylmethyl-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin werden zusammen mit 9,6 g (R)-N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-methansulfonyloxy-N-methyl-2-phenyl-acetamid (hergestellt aus D-(-)-Mandelsäure) und 3,4 ml Triethylamin in 200 ml Aceton vier Stunden bei 65 °C gerührt. Man engt im Vakuum ein, versetzt mit 100 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und extrahiert mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Fraktionen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird mit Methylenchlorid / Methanol 1:1 über Kieselgel chromatographiert. Die im DC einheitlichen Fraktionen werden gesammelt und die Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt. Man erhält 5,5 g (S)-N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-{4-[cyclopropylmethyl-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin-1-yl}-N-methyl-2-phenyl-acetamid als gelbbraunes Öl, $[\alpha]_D^{20} = +35,1^\circ$
- $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,78 - 7,26$ (8H, m), 4,24 (1H, s), 3,78 (2H, m); 3,63 (2H, m); 3,50 (1H, m); 2,96; 2,88 (3H, 2s); 2,93 (4H, m); 2,88 - 1,77 (5H, m); 2,37 (2H, d, $J = 6,0$ Hz); 1,79 - 1,45 (6H, m); 0,87 (1H, m); 0,52; 0,12 (4H, 2m). Die meisten Signale aufgrund Amidrotation aufgespalten.
- 25 Analog bzw. analog zu den in WO 99/62893 geschilderten Verfahren werden die Verbindungen der Beispiele 6 bis 8 hergestellt:



Beispiel	R ¹	R ²	R ⁵	R ⁶
6	3-Hydroxypropyl	Methyl	-O-CH ₂ -O-	
7	3-Hydroxypropyl	2-Hydroxyethyl	-O-CH ₂ -O-	
8	1,3-Dihydroxyprop-2-yl	H	-O-CH ₂ -O-	

B Untersuchungsergebnisse für erfindungsgemäße Verbindung:

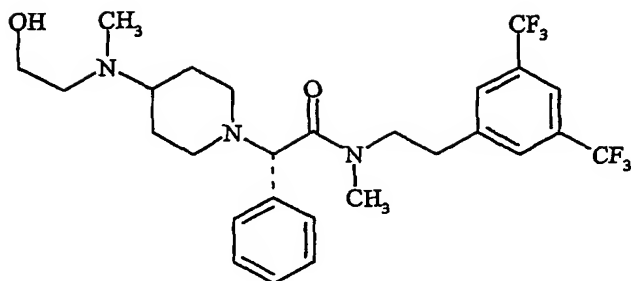
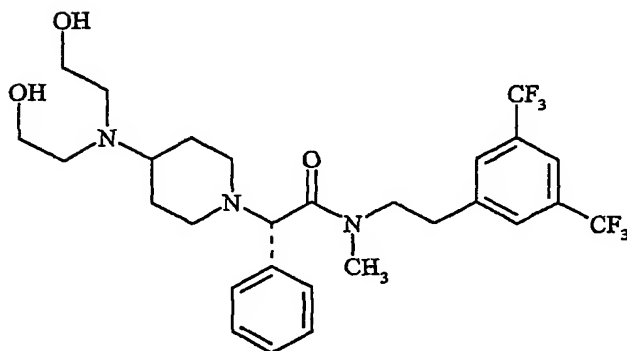
5 Bestimmung der Wirkungsdauer

Hemmung der NK₁-induzierten Blutdruckabnahme bei anästhesierten Meerschweinchen

Meerschweinchen (300 - 500 g) wurden mit Pentobarbital (50 mg/kg i.p.) anästhesiert und für eine duodenale Verabreichung der Testsubstanzen, und zur Messung des arteriellen Blutdrucks
 10 vorbereitet. Eine vorübergehende Abnahme des Blutdruckes wurde durch intravenöse Verabreichung eines NK₁-Agonisten (0.2 µmol/kg in Intervallen von 30 Minuten) induziert. Nach Bestimmung des Grundwertes des Blutdruckes wurden die Testsubstanzen intraduodenal verabreicht. Anschließend wurde der NK₁-Agonist alle 30 min für 6 to 8 Stunden intravenös
 15 verabreicht. Die Ergebnisse wurden ausgedrückt als prozentuale Hemmung der NK₁-induzierten Blutdruckabnahme und die ED₅₀ Werte durch Regressions-Analyse errechnet.

Dabei wurden die erfindungsgemäßen Verbindungen mit den aus der internationalen Patentanmeldung WO97/32865 bekannten Verbindungen der Formeln:

22

B-1**B-4**

verglichen. Diese Verbindungen entsprechen den Verbindungen der Beispiele 1 und 4, worin die 3-Hydroxypropylgruppe durch eine 2-Hydroxyethylgruppe ersetzt wurde.

Die so erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle I aufgeführt

5	Beispiel Nr.	Wirkungsdauer [min]
	1	> 360
	B-1	120
	2	> 360
	3	> 360
10	4	> 360
	B-4	120
	5	> 360
	6	> 360
	7	> 360
15	8	> 360

C Formulierungen erfindungsgemäßer VerbindungenInjektionslösung

	200 mg	Wirksubstanz *		
	1,2 mg	Monokaliumdihydrogenphosphat = KH_2PO_4)	
5	0,2 mg	Dinatriumhydrogenphosphat =)	(Puffer)
		$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)	
	94 mg	Natriumchlorid)	(Isotonans)
	oder)	
	520 mg	Glucose)	
10	4 mg	Albumin		(Proteasenschutz)
	q.s.	Natronlauge)	
	q.s.	Salzsäure)	ad pH 6
	ad 10 ml	Wasser für Injektionszwecke		

15 Injektionslösung

	200 mg	Wirksubstanz*		
	94 mg	Natriumchlorid		
	oder			
	520 mg	Glucose		
20	4 mg	Albumin		
	q.s.	Natronlauge)	
	q.s.	Salzsäure)	ad pH 9
	ad 10 ml	Wasser für Injektionszwecke		

25 Lyophilisat

	200 mg	Wirksubstanz*	
	520 mg	Mannit (Isotonans/Gerüstbildner)	
	4 mg	Albumin	

30 Lösungsmittel 1 für Lyophilisat:

10 ml Wasser für Injektionszwecke

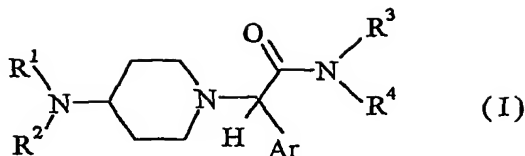
Lösungsmittel 2 für Lyophilisat:

20 mg Polysorbat®80 = Tween®80
(oberflächenaktiver Stoff)
10 ml Wasser für Injektionszwecke

- 5 * Wirksubstanz: erfindungsgemäße Verbindung, z.B. eine der Beispiele 1 bis 8
Dosis für Mensch von 67 kg: 1 bis 500 mg

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel I



oder deren pharmazeutisch annehmbare Salze,
worin

R^1 3-Hydroxypropyl, 1,3-Dihydroxyprop-2-yl oder C_3 - C_6 -Cycloalkylmethyl bedeutet,

R^2 Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, ω -Hydroxy- C_2 - C_4 -alkyl, 1,3-Dihydroxyprop-2-yl oder C_3 - C_6 -Cycloalkylmethyl bedeutet,

Ar für unsubstituiertes Phenyl oder 1- bis 5-fach durch Halogen, Hydroxy, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Fluoroalkyl, C_1 - C_4 -Fluoroalkoxy oder $-OCH_2O$ -substituiertes Phenyl steht;

R^3 für Phenyl- C_1 - C_4 -alkyl steht, worin die Phenylgruppe durch 1 bis 3 Substituenten substituiert sein kann, worin die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Fluoroalkyl, C_1 - C_4 -Fluoroalkoxy; und

R^4 für Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl, CH_2COOH , $-CH_2C(O)NH_2$, $-OH$ oder Phenyl- C_1 - C_4 -alkyl steht.

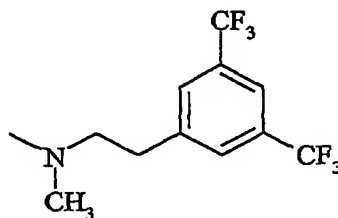
2. Verbindung nach Anspruch 1, worin R^4 C_1 - C_4 -Alkyl ist.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, worin Ar unsubstituiertes Phenyl oder 2,3-Methylenedioxyphenyl ist.

4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei R^3 für 2-Phenylethyl steht, worin die Phenylgruppe durch 1 bis 3 Substituenten substituiert sein kann, worin die Substituenten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Methyl, Methoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy.

5. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, worin R^3 2-(3,5-Bistrifluormethylphenyl)-ethyl ist.

5 6. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, worin die Gruppe $-NR^3R^4$



ist.

7. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, worin

10 R^1 eine Cyclopropylmethylgruppe bedeutet, und

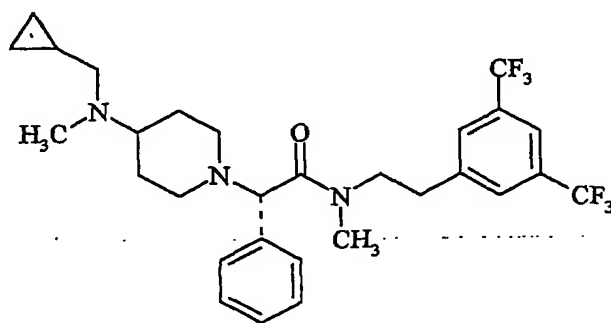
R^2 für ein Wasserstoffatom, eine C_1 - C_3 -Alkylgruppe oder eine 3-Hydroxypropylgruppe steht.

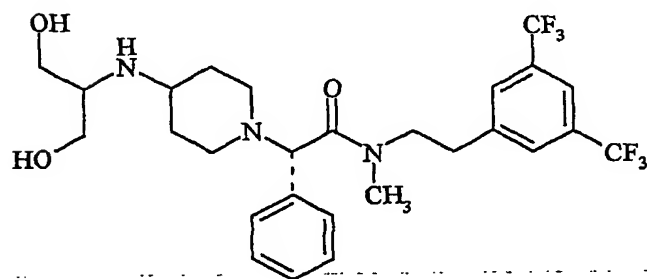
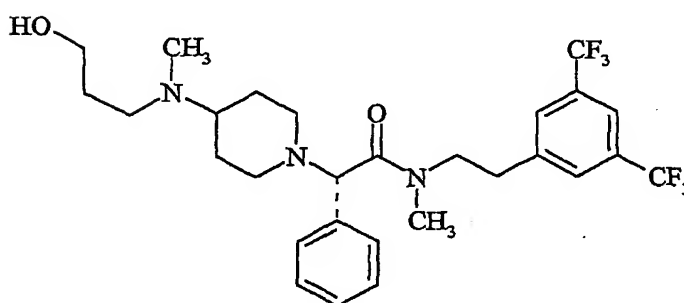
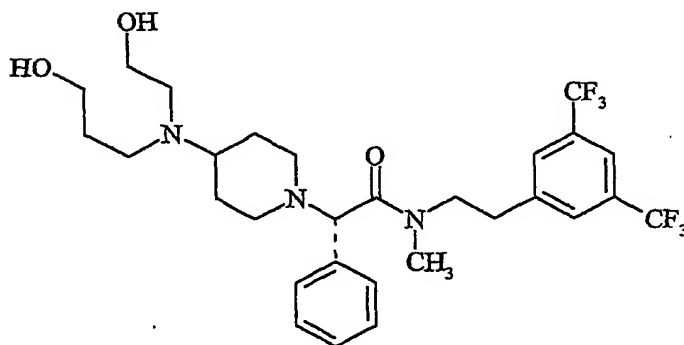
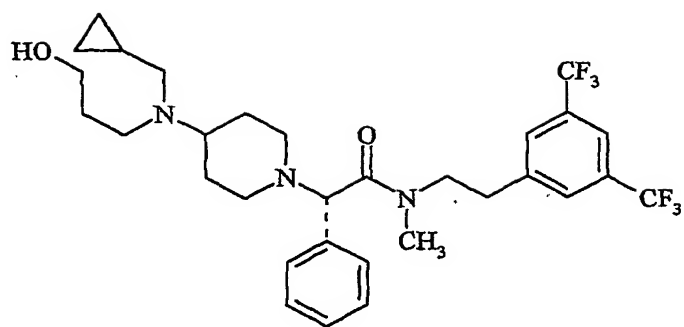
8. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, worin

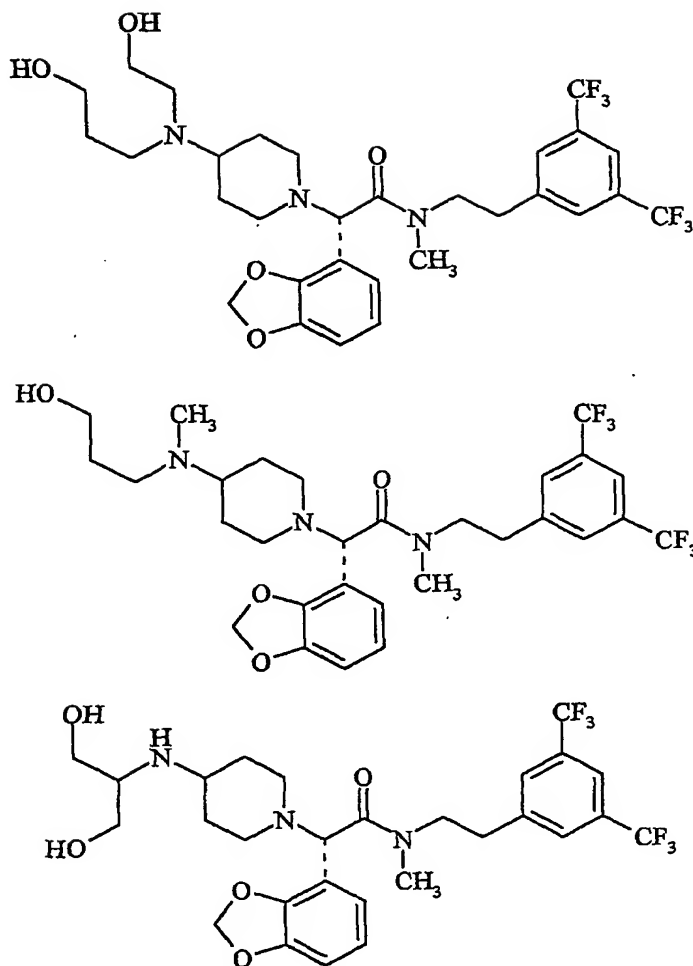
R^1 eine 3-Hydroxypropyl- oder 1,3-Dihydroxyprop-2-ylgruppe bedeutet, und

15 R^2 für ein Wasserstoffatom, eine C_1 - C_3 -Alkylgruppe oder eine 2-Hydroxyethylgruppe steht.

9. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln

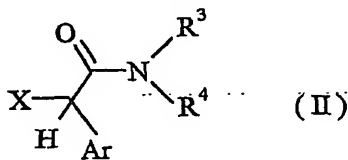




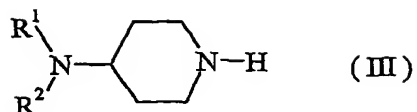


10. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Verwendung als Arzneimittel.

11. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Amid der Formel II,



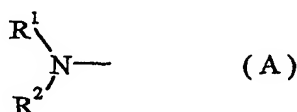
10 worin X eine geeignete Abgangsgruppe bedeutet,
in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base mit einem Piperidin der
allgemeinen Formel III



umsetzt.

12. Pharmazeutische Zubereitung enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 9 und pharmazeutisch annehmbare Träger und Excipienten.

13. Verwendung eines NK₁ Rezeptor Antagonisten, welcher eine Aminogruppe der Formel A aufweist,



10 worin

R¹ 3-Hydroxypropyl, 1,3-Dihydroxyprop-2-yl oder C₃-C₆-Cycloalkylmethyl bedeutet, und

R² Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, ω-Hydroxy-C₂-C₄-alkyl, 1,3-Dihydroxyprop-2-yl oder C₃-C₆-Cycloalkylmethyl bedeutet,

- 15 oder deren pharmazeutisch annehmbare Salze,
für die Herstellung eines Medikamentes mit verlängerter Wirkungsdauer zur Therapie von und zur Vorbeugung gegenüber Neurokinin-vermittelten Krankheiten.

14. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 9 für die
20 Herstellung eines Medikamentes zur Therapie von und zur Vorbeugung gegenüber Neurokinin-vermittelten Krankheiten.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/11906

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D211/58 A61K31/4468 A61P9/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97 32865 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG ;ESSER FRANZ (DE); SCHNORRENBURG GERD (DE)) 12 September 1997 (1997-09-12) cited in the application page 12, line 5 page 26 -page 51; examples 16,19,54,55,61,76	1-14
A	WO 96 32386 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG ;SCHNORRENBURG GERD (DE); DOLLINGER HORST) 17 October 1996 (1996-10-17) cited in the application claim 1 page 36; example 51	1-14

☐

Further documents are listed in the continuation of box C.

☒

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 January 2002

Date of mailing of the international search report

05/02/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kollmannsberger, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Information Application No

PCT/EP 01/11906

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9732865	A	12-09-1997	DE 19608665 A1	11-09-1997
			AU 718584 B2	13-04-2000
			AU 2094397 A	22-09-1997
			BG 102715 A	31-08-1999
			BR 9708014 A	27-07-1999
			CA 2247257 A1	12-09-1997
			CN 1212689 A , B	31-03-1999
			CZ 9802814 A3	13-01-1999
			EE 9800302 A	15-02-1999
			WO 9732865 A1	12-09-1997
			EP 0885204 A1	23-12-1998
			HR 970130 A1	30-04-1998
			HU 9901823 A2	28-09-1999
			JP 2000506150 T	23-05-2000
			NO 984080 A	04-09-1998
			PL 328779 A1	15-02-1999
			SK 120798 A3	11-02-1999
			TR 9801734 T2	21-12-1998
WO 9632386	A	17-10-1996	DE 19519245 A1	17-10-1996
			AU 706209 B2	10-06-1999
			AU 5687496 A	30-10-1996
			BG 62138 B1	31-03-1999
			BG 101947 A	29-05-1998
			BR 9604821 A	09-06-1998
			CA 2218096 A1	17-10-1996
			CN 1180352 A , B	29-04-1998
			CZ 9703257 A3	17-06-1998
			EE 9700227 A	15-04-1998
			WO 9632386 A1	17-10-1996
			EP 0824530 A1	25-02-1998
			HR 960168 A1	31-08-1997
			HU 9802270 A2	28-09-1999
			IL 117888 A	21-11-2000
			JP 11503441 T	26-03-1999
			NO 974734 A	13-10-1997
			PL 322768 A1	16-02-1998
			SK 138797 A3	04-03-1998
			TR 9701173 T1	21-03-1998
			US 6121262 A	19-09-2000
			US 6251909 B1	26-06-2001
			US 6294556 B1	25-09-2001
			US 5710155 A	20-01-1998
			US 2001011093 A1	02-08-2001
			US 6124296 A	26-09-2000
			US 5861509 A	19-01-1999
			ZA 9602916 A	14-10-1996

Continuation of box I.2

Patent claim no.: 13 (partly)

Patent claim 8 relates to a use of an unspecified product, characterised by a desirable property or quality, i.e. the use of an NK1 receptor antagonist to produce a pharmaceutical for a functionally defined illness (i.e. mediated by neurokinin). The patent claims include all such uses of all products that have this property or quality. However, only a limited number of such uses are supported by the description according to the terms of PCT Article 5 in the patent application, i.e. the use of the structurally defined compounds in Claim 1, for producing pharmaceuticals for the illnesses cited in the description. In the present case, the patent claims lack the appropriate support or the patent application lacks the required disclosure to such an extent that a meaningful search encompassing the entire scope of protection sought seems impossible. In addition, the patent claims also lack clarity as required under PCT Article 6, whereby an attempt is made in said claims to define the use by the respectively desired result. The lack of clarity is such that a meaningful search encompassing the entire scope of protection sought seems impossible. For this reason, the search relating to Claim 13 was limited to the parts that seem to be clear, supported and disclosed according to the above-mentioned terms, i.e. the use of the compounds which are structurally defined in Claim 1.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary report (PCT Rule 66.1 (e)). EPO policy, when acting as an International Preliminary Examining Authority, is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case, irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report (PCT Article 19) or during any Chapter II procedure whereby the applicant provides new claims.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/11906

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D211/58 A61K31/4468 A61P9/02

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 97 32865 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG ; ESSER FRANZ (DE); SCHNORRENBURG GERD (DE)) 12. September 1997 (1997-09-12) in der Anmeldung erwähnt Seite 12, Zeile 5 Seite 26 -Seite 51; Beispiele 16,19,54,55,61,76	1-14
A	WO 96 32386 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG ; SCHNORRENBURG GERD (DE); DOLLINGER HORST) 17. Oktober 1996 (1996-10-17) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1 Seite 36; Beispiel 51	1-14

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

22. Januar 2002

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

05/02/2002

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 6818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Kollmannsberger, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/11906

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9732865	A	12-09-1997	DE	19608665 A1	11-09-1997
			AU	718584 B2	13-04-2000
			AU	2094397 A	22-09-1997
			BG	102715 A	31-08-1999
			BR	9708014 A	27-07-1999
			CA	2247257 A1	12-09-1997
			CN	1212689 A ,B	31-03-1999
			CZ	9802814 A3	13-01-1999
			EE	9800302 A	15-02-1999
			WO	9732865 A1	12-09-1997
			EP	0885204 A1	23-12-1998
			HR	970130 A1	30-04-1998
			HU	9901823 A2	28-09-1999
			JP	2000506150 T	23-05-2000
			NO	984080 A	04-09-1998
			PL	328779 A1	15-02-1999
			SK	120798 A3	11-02-1999
			TR	9801734 T2	21-12-1998
WO 9632386	A	17-10-1996	DE	19519245 A1	17-10-1996
			AU	706209 B2	10-06-1999
			AU	5687496 A	30-10-1996
			BG	62138 B1	31-03-1999
			BG	101947 A	29-05-1998
			BR	9604821 A	09-06-1998
			CA	2218096 A1	17-10-1996
			CN	1180352 A ,B	29-04-1998
			CZ	9703257 A3	17-06-1998
			EE	9700227 A	15-04-1998
			WO	9632386 A1	17-10-1996
			EP	0824530 A1	25-02-1998
			HR	960168 A1	31-08-1997
			HU	9802270 A2	28-09-1999
			IL	117888 A	21-11-2000
			JP	11503441 T	26-03-1999
			NO	974734 A	13-10-1997
			PL	322768 A1	16-02-1998
			SK	138797 A3	04-03-1998
			TR	9701173 T1	21-03-1998
			US	6121262 A	19-09-2000
			US	6251909 B1	26-06-2001
			US	6294556 B1	25-09-2001
			US	5710155 A	20-01-1998
			US	2001011093 A1	02-08-2001
			US	6124296 A	26-09-2000
			US	5861509 A	19-01-1999
			ZA	9602916 A	14-10-1996

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 13 (teilweise)

Anspruch 13 bezieht sich auf eine Verwendung eines unspezifizierten Produkts, charakterisiert durch eine erstrebenswerte Eigenheit oder Eigenschaft, nämlich dass es sich um einen NK1-Rezeptorantagonisten handelt, zur Herstellung eines Medikaments gegen eine funktionell definierte Krankheit (i. e. durch Neurokinin vermittelt). Der Patentanspruch umfasst alle derartige Verwendungen aller Produkte, die diese Eigenheit oder Eigenschaft aufweisen, wohingegen die Patentanmeldung Stütze durch die Beschreibung im Sinne von Art. 5 PCT nur für eine begrenzte Zahl solcher Verwendungen liefert, nämlich die Verwendung der in Anspruch 1 strukturell definierten Verbindungen zur Herstellung von Medikamenten gegen die in der Beschreibung genannten Krankheiten. Im vorliegenden Fall fehlen den Patentansprüchen die entsprechende Stütze bzw. der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Dessenungeachtet fehlt den Patentansprüchen auch die in Art. 6 PCT geforderte Klarheit, nachdem in ihnen versucht wird, die Verwendung über das jeweils erstrebte Ergebnis zu definieren. Auch dieser Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß er eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich macht. Daher wurde die Recherche in bezug auf Anspruch 13 auf die Teile beschränkt, welche im o.a. Sinne als klar, gestützt oder offenbart erscheinen, nämlich die Verwendung der in Anspruch 1 strukturell definierten Verbindungen.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.